



## INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6 : <b>G01N 1/14, 30/04</b>		(11) International Publication Number: <b>WO 97/04297</b>
		A1
		(43) International Publication Date: <b>6 February 1997 (06.02.97)</b>
<p>(21) International Application Number: <b>PCT/US96/11985</b></p> <p>(22) International Filing Date: <b>19 July 1996 (19.07.96)</b></p> <p>(30) Priority Data:            60/001,349 21 July 1995 (21.07.95) US            Not furnished 3 July 1996 (03.07.96) US         </p> <p>(71) Applicant: NORTHEASTERN UNIVERSITY [US/US]; 360 Huntington Avenue, Boston, MA 02115 (US).</p> <p>(72) Inventors: KARGER, Barry, L.; 52 Deborah Road, Newton, MA 02159 (US). FORET, Frantisek; Apartment #40, 525 Highland Avenue, Malden, MA 02148 (US). ZAVRACKY, Paul, M.; 25 Beech Street, Norwood, MA 02062 (US). MCGRUER, E., Nicol; 265 Dedham Street, Dover, MA 02030 (US). XUE, Qifeng; Apartment #3, 26 Pearl Street, Somerville, MA 02145 (US). DUNAYEVSKIY, Yuriy, M.; Apartment #18, 1040 Main Street, Malden, MA 02148 (US).</p> <p>(74) Agents: SCHURGIN, Stanley, M. et al.; Weingarten, Schurgin, Gagnbin &amp; Hayes, 10 Post Office Square, Boston, MA 02109 (US).</p>		
<p>(54) Title: <b>MICROSCALE FLUID HANDLING SYSTEM</b></p> <p>(57) Abstract</p> <p>A microscale fluid handling system (10) that permits the efficient transfer of nanoliter to picoliter quantities of a fluid sample from the spatially concentrated environment of a microfabricated chip to "off-chip" analytical or collection devices (23) for further off-chip sample manipulation and analysis is disclosed. The fluid handling system (10) is fabricated in the form of one or more channels (12), in any suitable format, provided in a microchip body or substrate of silica, polymer or other suitable non-conductive material, or of stainless steel, noble metal, silicon or other suitable conductive or semi-conductive material. The microchip fluid handling system (10) includes one or more exit ports (16) integral with the end of one or more of the channels (12) for consecutive or simultaneous off-chip analysis or collection of the sample. The exit port or ports (16) may be configured, for example, as an electro spray interface for transfer of a fluid sample to a mass spectrometer (23).</p>		
<p>(81) Designated States: CA, JP, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p><b>Published</b> <i>With international search report.</i></p>		

## (1) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特許 2002-515820

(12) 出願日 (2002.5.28)

(5)(d) (i) (C1)	発明記載番号	F1	P1	1.0.1	1.0.1	1.0.1
B 01 J 4/00	1.0.1	B 01 J 4/00	A 01 N 27/62	Z	Z	Z
19/00		19/00	35/08			
G 01 N 27/62				A		
35/08	1.0.1		37/00	1.0.1		
37/00						

(3) (i) (C2)

(3) (i) (C3)

(3) (i) (C4)

(3) (i) (C5)

(3) (i) (C6)

(3) (i) (C7)

(3) (i) (C8)

(3) (i) (C9)

(3) (i) (C10)

(3) (i) (C11)

(3) (i) (C12)

(3) (i) (C13)

(3) (i) (C14)

(3) (i) (C15)

(3) (i) (C16)

(3) (i) (C17)

(3) (i) (C18)

(3) (i) (C19)

(3) (i) (C20)

(3) (i) (C21)

(3) (i) (C22)

(3) (i) (C23)

(3) (i) (C24)

(3) (i) (C25)

(3) (i) (C26)

(3) (i) (C27)

(3) (i) (C28)

(3) (i) (C29)

(3) (i) (C30)

(3) (i) (C31)

(3) (i) (C32)

(3) (i) (C33)

(3) (i) (C34)

(3) (i) (C35)

(3) (i) (C36)

(3) (i) (C37)

(3) (i) (C38)

(3) (i) (C39)

(3) (i) (C40)

(3) (i) (C41)

(3) (i) (C42)

(3) (i) (C43)

(3) (i) (C44)

(3) (i) (C45)

(3) (i) (C46)

(3) (i) (C47)

(3) (i) (C48)

(3) (i) (C49)

(3) (i) (C50)

(3) (i) (C51)

(3) (i) (C52)

(3) (i) (C53)

(3) (i) (C54)

(3) (i) (C55)

(3) (i) (C56)

(3) (i) (C57)

(3) (i) (C58)

(3) (i) (C59)

(3) (i) (C60)

(3) (i) (C61)

(3) (i) (C62)

(3) (i) (C63)

(3) (i) (C64)

(3) (i) (C65)

(3) (i) (C66)

(3) (i) (C67)

(3) (i) (C68)

(3) (i) (C69)

(3) (i) (C70)

(3) (i) (C71)

(3) (i) (C72)

(3) (i) (C73)

(3) (i) (C74)

(3) (i) (C75)

(3) (i) (C76)

(3) (i) (C77)

(3) (i) (C78)

(3) (i) (C79)

(3) (i) (C80)

(3) (i) (C81)

(3) (i) (C82)

(3) (i) (C83)

(3) (i) (C84)

(3) (i) (C85)

(3) (i) (C86)

(3) (i) (C87)

(3) (i) (C88)

(3) (i) (C89)

(3) (i) (C90)

(3) (i) (C91)

(3) (i) (C92)

(3) (i) (C93)

(3) (i) (C94)

(3) (i) (C95)

(3) (i) (C96)

(3) (i) (C97)

(3) (i) (C98)

(3) (i) (C99)

(3) (i) (C100)

(3) (i) (C101)

(3) (i) (C102)

(3) (i) (C103)

(3) (i) (C104)

(3) (i) (C105)

(3) (i) (C106)

(3) (i) (C107)

(3) (i) (C108)

(3) (i) (C109)

(3) (i) (C110)

(3) (i) (C111)

(3) (i) (C112)

(3) (i) (C113)

(3) (i) (C114)

(3) (i) (C115)

(3) (i) (C116)

(3) (i) (C117)

(3) (i) (C118)

(3) (i) (C119)

(3) (i) (C120)

(3) (i) (C121)

(3) (i) (C122)

(3) (i) (C123)

(3) (i) (C124)

(3) (i) (C125)

(3) (i) (C126)

(3) (i) (C127)

(3) (i) (C128)

(3) (i) (C129)

(3) (i) (C130)

(3) (i) (C131)

(3) (i) (C132)

(3) (i) (C133)

(3) (i) (C134)

(3) (i) (C135)

(3) (i) (C136)

(3) (i) (C137)

(3) (i) (C138)

(3) (i) (C139)

(3) (i) (C140)

(3) (i) (C141)

(3) (i) (C142)

(3) (i) (C143)

(3) (i) (C144)

(3) (i) (C145)

(3) (i) (C146)

(3) (i) (C147)

(3) (i) (C148)

(3) (i) (C149)

(3) (i) (C150)

(3) (i) (C151)

(3) (i) (C152)

(3) (i) (C153)

(3) (i) (C154)

(3) (i) (C155)

(3) (i) (C156)

(3) (i) (C157)

(3) (i) (C158)

(3) (i) (C159)

(3) (i) (C160)

(3) (i) (C161)

(3) (i) (C162)

(3) (i) (C163)

(3) (i) (C164)

(3) (i) (C165)

(3) (i) (C166)

(3) (i) (C167)

(3) (i) (C168)

(3) (i) (C169)

(3) (i) (C170)

(3) (i) (C171)

(3) (i) (C172)

(3) (i) (C173)

(3) (i) (C174)

(3) (i) (C175)

(3) (i) (C176)

(3) (i) (C177)

(3) (i) (C178)

(3) (i) (C179)

(3) (i) (C180)

(3) (i) (C181)

(3) (i) (C182)

(3) (i) (C183)

(3) (i) (C184)

(3) (i) (C185)

(3) (i) (C186)

(3) (i) (C187)

(3) (i) (C188)

(3) (i) (C189)

(3) (i) (C190)

(3) (i) (C191)

(3) (i) (C192)

(3) (i) (C193)

(3) (i) (C194)

(3) (i) (C195)

(3) (i) (C196)

(3) (i) (C197)

(3) (i) (C198)

(3) (i) (C199)

(3) (i) (C200)

(3) (i) (C201)

(3) (i) (C202)

(3) (i) (C203)

(3) (i) (C204)

(3) (i) (C205)

(3) (i) (C206)

(3) (i) (C207)

(3) (i) (C208)

(3) (i) (C209)

(3) (i) (C210)

(3) (i) (C211)

(3) (i) (C212)

(3) (i) (C213)

(3) (i) (C214)

(3) (i) (C215)

(3) (i) (C216)

(3) (i) (C217)

(3) (i) (C218)

(3) (i) (C219)

(3) (i) (C220)

(3) (i) (C221)

(3) (i) (C222)

(3) (i) (C223)

(3) (i) (C224)

(3) (i) (C225)

(3) (i) (C226)

(3) (i) (C227)

(3) (i) (C228)

(3) (i) (C229)

(3) (i) (C230)

(3) (i) (C231)

(3) (i) (C232)

(3) (i) (C233)

(3) (i) (C234)

(3) (i) (C235)

(3) (i) (C236)

(3) (i) (C237)

(3) (i) (C238)

(3) (i) (C239)

(3) (i) (C240)

(3) (i) (C241)

(3) (i) (C242)

(3) (i) (C243)

(3) (i) (C244)

(3) (i) (C245)

(3) (i) (C246)

(3) (i) (C247)

(3) (i) (C248)

(3) (i) (C249)

(3) (i) (C250)

(3) (i) (C251)

(3) (i) (C252)

(3) (i) (C253)

(3) (i) (C254)

(3) (i) (C255)

(3) (i) (C256)

(3) (i) (C257)

(3) (i) (C258)

(3) (i) (C259)

(3) (i) (C260)

(3) (i) (C261)

(3) (i) (C262)

(3) (i) (C263)

(3) (i) (C264)

(3) (i) (C265)

(3) (i) (C266)

(3) (i) (C267)

(3) (i) (C268)

(3) (i) (C269)

(3) (i) (C270)

(3) (i) (C271)

(3) (i) (C272)

(3) (i) (C273)

(3) (i) (C274)

(3) (i) (C275)

(3) (i) (C276)

(3) (i) (C277)

(3) (i) (C278)

(3) (i) (C279)

(3) (i) (C280)

(3) (i) (C281)

(3) (i) (C282)

(3) (i) (C283)

(3) (i) (C284)

(3) (i) (C285)

(3) (i) (C286)

(3) (i) (C287)

(3) (i) (C288)

(3) (i) (C289)

(3) (i) (C290)

(3) (i) (C291)

(3) (i) (C292)

(3) (i) (C293)

(3) (i) (C294)

(3) (i) (C295)

(3) (i) (C296)

(3) (i) (C297)

び／または取集データベースにスプレイ移送させることるために適用されることを特徴とする請求項1の装置流体処理システム。

2. 前記基板は、表面が覆らない材料であることを特徴とする請求項1の装置。

1.3. 前記1以上の出口の少なくとも1つは、前記流体試料を外部の分析装置へ移送する装置流体処理システム。

1.4. 前記出口は、気圧式または重音波式で振動を作りスプレイを行うように構成されていることを特徴とする請求項1.2の装置流体処理システム。

1.5. 前記シントロスプレイ出口は、前記1以上のチャネルに集積的に組み立てられていることを特徴とする請求項1.3の装置流体処理システム。

1.6. 前記シントロスプレイ出口は、前記基板から分離して組み立てられ、そして前記1以上のチャネルの導管に固定されていることを特徴とする請求項1.3の装置流体処理システム。

1.7. 前記1以上の出口の少なくとも1つは、大気圧－化半イオン化による前記流体試料の移送に適用されることを特徴とする請求項1の装置流体処理システム。

1.8. 前記1以上の装置流体試料の移送は、マトリクス支援レーザ脱離イオノ化による前記流体試料の脱離を前記1以上のチャネルに供給する装置流体処理システム。

1.9. 前記基板の前記1以上のチャネルに隣接する領域は、微量流体試料の試料化または微小量試料は分析操作を導入するために、および流体試料を前記領域から前記1以上のチャネルに供給するために適用されることを特徴とする請求項1の装置流体処理システム。

2.0. 前記基板に接着され、流体を前記1以上のチャネル内に移送するために適用される耐溶器または人口を質に備えることを特徴とする請求項1の装置流体処理システム。

2.1. 前記1以上の出口の周辺の前記基板の表面の部分は、前記1以上の出口にて行く前記流体試料によって表面が溝ることを防止する材料で被覆されてい

ることを特徴とする請求項1の装置流体処理システム。

2.2. 前記基板は、表面が覆らない材料であることを特徴とする請求項1の装置。

2.3. 前記1以上の出口に隣接する前記1以上のチャネルの内部は、前記エレクトロスプレイ出口の中に形成されていることを特徴とする請求項1.3の装置流体処理システム。

2.4. 前記エレクトロスプレイ出口は、金属で被覆されていることを特徴とする請求項1.3の装置流体処理システム。

2.5. 前記1以上のチャネルの1つの内部表面は、前記基板とは異なる材料で被覆されていることを特徴とする請求項1.3の装置流体処理システム。

2.6. 1以上の出口で供給する1以上のチャネルを集積化した基板を構成するステップと、

前記1以上のチャネルの1つに流体試料を供給するステップと、

前記チャネルへて微量流体試料を前記出口の方向に通過させるステップと、

前記チャネルから前記流体試料を出し、そして前記基板から離れた外部の分析および／または吸収システムに移送するステップと、

前記基板から離れた外部の分析および／または吸収システムに移送するステップと、

前記1以上のチャネルを通じて前記基板から前記流体試料を出し、そして前記基板から離れた外部の分析および／または吸収システムに移送するステップと、

出口は、大気圧-一化水イオン化により前記流体試料を前記質量分析器に移送するように構成されていることを特徴とする請求項 2 6 の方法。

3.1. 前記出図は、前記基板から前記外部の分析および/または収集システム

に向けて出て行く前記流体試料を、マトリクス支承レバー-弾性イオン化によりスプレイするよう構成されていることを特徴とする請求項 2 6 の方法。

3.2. 前記外部の分析および/または収集システムは、レーザ誘起蛍光による検出用であることを特徴とする請求項 2 6 の方法。

3.3. 前記流体試料は前記基板から出て行かせるステップにおいて、前記微流体処理システムは、前記外部分析部および/または収集システムに対し静止していることを特徴とする請求項 2 6 の方法。

3.4. 前記流体試料は前記基板から出て行かせるステップにおいて、前記微流体処理システムは、前記外部分析部および/または収集システムに対し移動することを特徴とする請求項 2 6 の方法。

3.5. 前記流体試料は前記試料の成分に分離するためのデバイスを更に取り外し可能に結合していることを特徴とする請求項 3 6 の方法。

3.6. 前記基板は、前記流体試料を前記試料の成分に分離するためのデバイスを更に構成することを特徴とする請求項 2 6 の方法。

3.7. 前記流体試料を前記試料の成分に分離するためのデバイスは、前記基板内に凝縮化されていることを特徴とする請求項 3 6 の方法。

3.8. 前記流体試料を前記試料の成分に分離するためのデバイスは、前記基板に取り外し可能に結合していることを特徴とする請求項 3 6 の方法。

3.9. 前記 1 以上のチャネルの前記 1 つは、液体試料を前記試料の成分に分離するためのデバイスを備えていることを特徴とする請求項 3 6 の方法。

4.0. 前記基板は、試料の重量を生産させるためのデバイスを更に備え、前記方法は、前記試料を混ぜる方法で、前記試料を前記試料の成分に分離するためのデバイスを備えていることを特徴とする請求項 3 6 の方法。

政治の発展が如何

卷之二

Legge 16

物理システムに関する

52

説明の書

卷之三

この発明は、液状態の処理ノットムに因じ、特に微小ノットム内に纏め込まれたその様なシソテムに関する。

100

微生物技術場における近年の展開は、生化学的分析用の微小な小型ツールをささげたデバイス特に貴重な例であることを可能にしている。完全な化学処理システムを構成するための各部品が組み合わさる構造では、あくまで簡便な装置ではあるが、複数の機能がひとびとで実現する。従来の電気的センサ等の出力器と同様に、例えはガラスまたはシリカの微小チップ上に合体させることができる。その意味で、「チップ上の研究室」は、原則として、微小化の観点から、他の生物活性物質を測定するのに合意の無い空間内に集中して実験が可能となる。異なる分析機能を実現するにあたっては、試験管分の体积はナリットルのオーダーであるが、デバイス内では操作の手間を省くべく、試験管分の液体ははるかに少ない量であるため、過剰する溶媒ははましくはなく、常に測定用の液体を充満させるべきである。従って、(例えは、Effenhauser et al., Ann. Chem. 67: 2284-2287, 1995)を参照して、「この測定用」<sup>1</sup>のが、かならず、常に供給液のうちから所定の量

42

この発明は、ナノリットルまたは他の微少量の液体試料を、微細組立チップ上にどうぞお使いください。この空間的に集中した駆動から、「オーフチップ」の分析または収集デバイスに向けて、試験本体を傾斜させることなく効率的に移動することによって、液体処理システムが供給する液体試料を指向している。この駆動の液体処理システムは、1以上の毛細管のチャネルとして本体または基板内に組み立てられる。記述版は、シリカやポリマーラスチックのような適切な非導電性材料、また

これはステンレススチールや電線のような透明な導電性材料、またはシリコンの  
ような半導体から構成される。この透明の微小デバイスは、適用された試料  
に対する反応または瞬時の分析または効率をオフチップで行うために、前記

により、複数の分析用試料はチップから外部に移送される。分析が終了するとこのチップは廃棄される。かくして、この装置はフランシングのような操作作業を

しかし、また質量分析器やその他の中の分析およびまたは収集用データベースの発達的な進歩を反映する時の動作過程の試料の搬送り問題をなくすことができる。

試料は、この発明の能い小デバイス上のチャネル内に様々な方法によつて導入され得る。例えば、圧力、動的力学的入、または他の技術、および電気流おどり／引張りで得る。あるいは、圧力、圧縮力下で、チャネルに沿つて試料成分を移動させるために適用される。

チャネルは、例えば質量分析器への液体移送用だけに操作するか、あるいはチャネルは、液体の試料操作、例えは毛細管式電気泳動 (CE)、またはガスクロマトグラフ (GC) のような微小構造または分析用操作用の用途として、あるいは他の機械やバッキンガム材料によって満たされる。更に、例えばチャネルの壁面に共有して、試料成分のその他の修正が可能である。バッキンガム材料は、チャネルの壁面に結合したり、あるいは他の成分を含むことができる。この磁気材料は、界面が適用されたときにバッキンガム材料をその場所に保持するためのものである。磁気粒子は、外観境界を使用することにより、液体をチャネルの内部に物理的に混合させざるを得ないために使用され得る。バッキンガム材料をその場所に保持するために、微小な磁性颗粒がはねの静止位置も使用できる。その代わりに、液体が微小な表面傾斜を構成するために、チャネルの表面に形成されたりしても良い。試料を供給する他の方法は、ハイブリッド能い機械化システムとして型化された複数の試料

試料は、チャネル内の小領域だけを試料で満たすことは、電気泳動によって満たすことができる。チャネル全体を試料で満たすことには、質量分析用による構造分析のためのデータ入／出力がよい。

多くの場合には、液体は、試料内のアナライズ (analyte) を、特定のチャネル内に、またはチャネルの長さ方向に沿って、または出口を経由してチャネルから漏り出るように、輸送することを要求される。それ故、吸収される流体移送を支援するために、この分明の気-トーバイスの内添にはまたは隣接してポンピングデバイスが使用される。例えば、試料混合物の移動を果す寸断装置を起用したために加熱装置が使用されるか、あるいは微小な気泡を生成するために加熱装置が使用される。後者の場合、気泡の運動がチャネル内の試料の移動を生起させる。他の選択肢には、ポンチングの電力角質によって生成されたもししくは振動の気体の圧力によるポンピングが含まれる。流れはまた、チャネルに沿った圧力降下によって生成される。東北大学チャネルの端部に移動すると、それらはこの透明の微小チャネルの外部分において、種々の技術による検出や分析に供される。これらの技術には、質量分析、燃焼炎光度、レーザ誘導波長、紫外線検出、電気化学的検出などが含まれる。各チャネルの端部は、試料体系の輸送を助長するよう構成されたチャップを備える。質量分析と溶解の方法である場合、各チャネルの端部には、微小エンジットロソブレーンによって質量分析器のサンプリング孔内にイオンを移送することを許すエレクトロスパイインの出口脚立ちチャップが、微細組立技術によって形成される。他の出口の構成は、気圧または超音波で実現されたスプレイによる試料移送に適用される。更に、移送される試料が、液体キャリアによつてチャネル内に輸送された溶解した気体である場合、出入口は、スライド移送用に液体キャリアを加热して試料を気泡に曝露させる構造および/または大きさにする。あるいは、そのチャップが、チャネルの端部部と/or、またはチャネルへの付属物として形成される。軸の端部表面には、隙間を有する開口の間に凹みをつけ、両端延長クロスオーバーを最もにする。あるいは、基板は、選らない材料で製造され、または化学的に選らないよう修正され、これにより外部に出て行く液体自身がエクタクトロソブレイ・チャップとして機能する構成および/または大きさにする。あるいは、そのチャップが、チャネルへの付属物として、またはチャネルへの付属物として形成される。軸の端部表面には、隙間を有する開口の間に凹みをつけ、両端延長クロスオーバーを最もにする。あるいは、基板は、選らない材料で製造され、または化学的に選らないよう修正され、これにより外部に出て行く液体自身がエクタクトロソブレイを提供するようにする。必要であれば、微小デバイスは、移動可能なステージの上に搭載され、それににより各出口が順番に質量分析器または可

の他の有用なデバイスのサンプリング孔に斜し直角に配列されるようになる。

この発明は、シーパー(sheath)流体(例えば、燃焼または気体)において、または要求される分析のタイプとチャネルに応じて行く試料のサイズに依存するシースレス(sheathless)・モードにおいて使用できる。シースレス液体が要求される場合(例えば、エレクトロスプレインで先行して、またはシースレス液体を経由して電気的候緒を提供するなど)に沿って供給され、そして1つは試料を供給し、他1つは2つのチャネルの集合において形成され、それをアニアノン・モードの双方におけるアナライザへの適切な分析には、電界の属性の迅速な切り換えによって容易に実行される。

異なるサイズのチャネルが同じ幅のチャネル上に使用される。例えば、大きなチャネルは導管上に使用され、小さいチャネルは燃焼操作に使用される。更に、試料または燃焼成分の化粧処理、分配、分離または検出などの他の操作が、チャネルの試料導入に先行して、デバイスの他の領域で実行される。かくして、異なる部分構成のために試料やその成分をチャネル外部に移送することに先行して、この発明のデバイス内に隔離された燃焼操作およびその成分の双方について試料化学を遂行し、または燃焼操作および分析操作を導入することが可能になる。加えて、少しだけ供給および量の測定の処理が促進され、そして貴重な試料と試薬の消費が低減される。選用には、スクリーニングや診断方法のように特に必要なコラムが各分析毎に要求される要請物(マーカーモニタックス)のよ

うな問題の他の分析方法が含まれる。

この発明の他の特徴は、例えば、それ自身當答者には良く知られたものであり、例えば、アオトリソグランプ(およびエクシング技術、レーザ加工、ステロリソグラフィ)のような多層組立技術、そしてスタンピング、封止(セールディング)または導管技術を含んでいる。

チャネルには、円筒形や、その他の形状が並んでおり、チャネルのバッテーションは、單一平面において、燃焼室または曲線形である。更に、微小バッテーションは、独立した接続されていないチャネルの複数のそのような層を含んでいる。

この代わりに、個別のチャネルは、希望する入り口から希望する出口に向けて試料を移送することを可能にするために、2以上の平面間に渡ることができる。そのチャネルはまた、そのような操作を可能にするために、いかなる必要な長さにもなり得る。その最も重要なものは、チャネルは1つの入り口と1つの出口を結合する簡単状のスリットである。

鏡面限界装置器、更にチャレンバ、試料供給器、および検出セルもまた、個別のチャネルに沿つて組み立てられる。より複雑な構造は、粗面(ダクラング)により、さらにはねばねばした表面を有する。鏡面限界装置器(アセシメントラング)により、試料供給器のよう個別の器具ブロック、前処理または分離チャネル、および出口は、別々に密封加工され、そしてエンドコニクスのハイブリッド集束頭部を形成するなど幾つも同じ手法によって、1つの完成したシステムに組み込まれる。鏡面限界装置器は斜面であり、選用されたチャネルと出口の形状、半径に則して高必要な再现性を有する。

この発明の液体処理システムは、質譜分析装置のような強力な分析手段へ、スリットを簡単に乾燥させた後、他の試料を自動分析するためには好適である。加えて、この装置システムは、極多くの試料を自動分析するためには好適である。即ち、この装置システムは、極多くの中間試料を自動的に製造され得る。この微小加工のアプローチを使用することにより、質譜分析法による高精度のスループットが可能になる。加えて、少しだけ供給および量の測定の処理が促進され、そして貴重な試料と試薬の消費が低減される。選用には、スクリーニングや診断方法のように特に必要なコラムが各分析毎に要求される要請物(マーカーモニタックス)のよ

うな問題の他の分析方法が含まれる。

この発明の他の特徴は、例えば、以下に示すこの発明の好ましい実施例の説明から、および請求の範囲から明らかにされる。

図1aは、この発明の燃焼流体測量システムの一実施例の平面図である。この図では、試料導入に開設するチャネルは単一平面内で平行に配置されている。

図1 bは、追加的なケル温床部を示した、この発明の実施例の断面図である。

図1 cは、付加された試験/電極ノックを示した、この発明の実施例の断面図である。

図1 dは、熱転移用の結合されないチャネルの複数の層を示した、この発明の実施例の断面図である。

図1 eは、複数平面構成のチャネルを示した、この発明の実施例の断面図である。

図1 fは、この発明の微粒液体処理システムの他の実施例の平面図である。この図では、試料送達に關連するチャネルは隠蔽に配列され、共通出口内に集中している。

図2 a～2 dは、図2 eに描かれた出口の3つの異なる実施例の側面図である。図2 aは、チャップ中央の孔の側壁上の分離した出口に各チャネルが接続する試料移送チャネルの環状配置の他の例を示す。

図2 bは、この実施例におけるチャネル配置の平面図である。この図では、出口はスケーリング部分として構成され、シース液体と共に、オフチップ試料操作用の気圧式スプレイまたはエレクトロスプレイの例にも使用される。

図2 cは、複数のチャネルが3つの出口に集中した、この発明の他の実施例のチャネル配置の平面図である。

図2 dは、図2 eで示された部分の拡大図である。

図2 eは、図2 a～dは、図1 aの微小デバイスの、同じ幅および際際の2つの選択されたチャネルから、0.1mg/m<sup>1</sup>のミオグロビン(2.00n l/m<sup>1</sup>)を注入したときのエレクトロスプレー質量スペクトルを示す。

図3 a～8 dは、微小デバイスの異なる試料を注入したときのエレクトロスプレーの質量スペクトルを示す。図8 aの試料は0.1mg/m<sup>1</sup>のミオグロビン、図8

bの試料は0.1mg/m<sup>1</sup>のエンドルフィン、図8 cの試料は0.1mg/m<sup>1</sup>

のヒト成長ホルモン、図8 dの試料は0.1mg/m<sup>1</sup>のユビキチン (ubiquitin)である。

図3 aは、メタノール/水/酢酸(7.5/2.5/0.1)中の0.01mg/m<sup>1</sup>のミオグロビンをESI/MIS検出した時のエレクトロスプレー質量スペクトルを示す。

図10は、図1 aの微小デバイスからメタノール/水/酢酸(7.5/2.5/0.1)中の0.05mg/m<sup>1</sup>ヒト成長ホルモンと0.05mg/m<sup>1</sup>のエニクタインを注入したときの、前記デバイスを使用することによる検出限界の研究時に得られたエレクトロスプレー質量スペクトルを示す。

図11 aは、圧力を加えるシリジンジ内(メタノール/水/酢酸(7.5/2.5/0.1)と水/酢酸から0.05mg/m<sup>1</sup>ヒト成長ホルモンを注入したときのエレクトロスプレー質量スペクトルを示す。

図11 bは、メタノール/水/酢酸(7.5/2.5/0.1)の静脈から直接0.05mg/m<sup>1</sup>ヒト成長ホルモンを注入したときのエレクトロスプレー質量スペクトルを示す。

図12 aのハート(および11は、pH 8.2のトリス2.0 mM中3.0 μMのメリチンを含み、メリチン/トリプシン比率=3.00/1(w/w)である場合の、オランダのメリチンのトリプチック浸没の、2つの異なる峰点においてエレクトロスプレー質量スペクトルを示す。

図12 bのハート(および11は、pH 8.2の2.0 mM中に2 μMのカゼインを含み、カゼイン/トリプシン比率=6.00/1(w/w)である場合の、オランダのカゼインのトリプチック浸没のエレクトロスプレー質量スペクトルを示す。

図13は、6.0%のアセトニトリルと4.0%のH<sub>2</sub>O中の純いDNA液が(2.0mM)のエレクトロスプレー質量スペクトルを示す。

発明の詳細な説明  
この発明の微小デバイスは、オブシナアでのみ利用可能な強力な分析および

または吸集システムを作り、微小反応および分離システムの集積化を可能とする。この実施形の一実施形例は図1-おおよび1bに示されている。この実施例は、一連のチャネルまたは溝を作りたる微小チップ基板または本体を含んでいる。これら一連のチャネルまたは溝は、プラス本体またはチップの平坦な1つの表面に、それらがつながる部分で溝は、ザラス本体またはチップの表面に、そぞれらに開通した溝は入り口および底面側面部に沿って平行に配列されるように組み立ててある。出口は、前述チップの端部上に、それらに対応するチャネルの端部に組み立てられる。前記チップの構部は、チャネルを包覆するカバー一枚で被覆される。

図1-1を参照すると、チップ(1.0)は、開通するカバー板は図示されていないが、微小チップ基板(1.1)の裏面を全て同じ幅および深さにエッチングしないが、微小チップ基板(1.1)の裏面を同じ幅および深さにエッチングしたもの(以下「原形チップ」と呼ぶ)を有している。チャネルは、チャネル配列を展開せながらに、3つの異なる異なる異なる形状に形成されている。各チャネル(1.2)は、例えはチャネルを通りて試料を注入するために、1つのチャネル内の試料に添加される異なる異なる異なる形状を構成するのに、そしてまた電気泳動検衡流誘導器として使用するたために、チャネルのアクセスを確保する3つのウエル(1.3、1.4、1.5)に開通している。各ウエルは、溝幅1mm、深さ0.5mm、容積0.4μlを有する。各ウエル(1.3および1.5)は、構成たたはチャネル(1.2a)によつて、対応するチャネルに接合され、アラスチック製の微小チープ(以下「封入部」)は、前述カバーの上に、且つ前記ウエルに開通して、ウエルの容積を例えば10μlに設定するたために取り付けられる。図1-1を参照すると、試料は、チップが試料導入部の開通部に供給チューブまたはシリジンジの様な便利な手段によつて、カバー板(1.3c)の追加的なウエル端部(1.3a)および試料入り口(1.3b)を通じてウエル(1.3)内に導入される。

図1-2を参照すると、各チャネルの端部で微小チップ基板の構部にある

部表面に切り込みを入れることにより形成され得る。

図1-1に示すこの実施形例では、試料／電極プロックが、微小チップ本体に取付けられた別体のネジ子として提供される。図1-1を参照すると、本体(1.1)は、前述本体の1側面に沿つて配置された試料／電極プロック(3.0)を備えている。このプロック(3.0)は、供給チャネル(3.3)を経由して対応するチャネル(1.2)がプロック(3.0)によって支持されている。この結果は、高評定電力が接続されるために、供給チャネル(3.3)内に位置する一部と、前述プロック内に位置する他の端部とを有する。この実施例では、内部で試料の前処理を行つたがいに、供給チャネル(3.3)はハフラング材質(3.4)を含んでいる。

図1-2のチャネル(1.2)は、外部の取扱いまたは分析データへ移送するための液体料をスプレーベする出口部(3.5)を備える。

かかる種の油槽のために、微小デバイス基板は、係立してチャネルには結合していくが、液体を含むように組立てられる。図1-2を参照すると、この併用の実施形例では、図1-1に示したこの発明の実施例による單一平面内において、それぞれが複数のチャネルを有せしめたチャネル(1.2b)、(1.2c)および(1.2d)を示している。チャネル(1.2b)、(1.2c)および(1.2d)を含む平面は、基板プロック11内に1つの層が他の層の上に重なつて構成された層である。各層の各チャネルは、図示のように、出口(1.6a)、(1.6c)および(1.6d)で装着されるそれ自身の出口にそれぞれ連結している。この実施例は、複数の試料のスクリーニングを素早くシートで行つたために、特に有用である。

上述した実施例では、チャネルは、概ね前記基板または本体の單一平面内に並んでいる。このチャネルはまた、図1-1に示すような2以上の平面間に通じることもできる。図示するよう、チャネル(1.2e)は第1の上層平面から第2の下層平面に向て通び、そして微小チップ基板(1.1)の構部の出口(1.6e)に接続している。一般的に、チャネルは、図示したチャネルのバッキング壁

度と微小チップデバイスの間連する成分を評価するために、基板または本体（1）の範囲内にどのような構成をとることもでき、またどのような部会の良い経路に遮断することもできる。

2つの馬鹿らしさ心地よい間隔は、汚染軽減を最小化することに加え、要求されるチャネルの密度に依存し、また問題とする化合物質に依存して、選択される。低いチャネル濃度が要求される場合、個々のチャネル間（および隔壁との出口側）の距離は、ミリメータになり得る。この場合は、デバイス全体は、オフチャップ（微小チップ以外）の分析器に対し各出口を精密に位置決めするために、移動ステージ上に搭載される。高いチャネル濃度が要求される場合は、チャネルがよりそれに開通する出口と互間に、接近する（数10ミクロンだけ離れる）。この場合、移動ステージが必要ない。

この距離は、構造をさばはスバーグ状に配列されたチャネルを停止ように実現することができる。図2を参照すると、本体（4.0）内に、毛細柱チャネル（4.2）の配列が構成またはスバーグ状配置として提供されている。チャネル（4.2）の内部端部は、共通出口（4.6）に直結している。チャネルの入り口端部は、開示するように、斜め入り口（5.6）と緩衝液供給器（5.2）に結合している。一方で、斜め入り口（5.6）と緩衝液供給器（5.2）は、本体（1.0）上に形成されるか、または基板（4.1）に固定される。各電極は、対応する緩衝液供給装置の内部に位置した一端、外部電極へ接続するため、アクセスできる他の端とを備える。斜め入り口（5.6）と緩衝液供給器（5.2）は、液体を供給するために、または回連した部分および／またはチャーブが基板の表面に向け、またはそこから外側に延長して供給挨拶と結合するについに、アクセスすることができる。出口は、種々の構成をとり得る。図2を参照すると、基板のチャネルを組むガバーベル（4.3）から外側に延長されたエレクトロドランチップ（4.8）に結合された出口が顯示されている。このチップは、一度前に1～6マイクロメータの出口孔を有する。図2においては、ガバーベル（4.3）は、電界誘導チャップ（5.0）の配列と結合している。このチップは、セラミック電極部1～10マイクロメータの出口孔を有する。更に、電極部1の出口孔の構造が図2に示されている。この例では、ノズル孔が、出口（4.6）に隣接したガバーベル（4.3）中の凹部（4.9）内に形成されている。この

ノズル孔の直後は、約1～50マイクロメータである。

図3に示される異なる実施例では、チャネル（6.2）は規則正しく離れて縦長に配置されるよう、基板（6.1）内に配置されている。チャネル（6.2）の外側端部は、対応する貯蔵器（6.9）に結合している。各蓄積器（6.9）に対しては、上述した実験例のように、電極が設けられている。前記チャネルのそれぞれには、個々の出口（6.6）に向けてチラーへ付けられた内端部を備える。個々の出口全の金具は、基板（6.1）内の前記配列の中心端部の同一のホール（6.8）を通してアタマセきれる。それぞれのチャネルは、意図する能力と操作要求に適合するためには、1以上の緩衝液供給器と1以上の緩衝液供給器を有する。

図4は、試料分離／注入チャネル（7.2）とシェーバー（状況）液体チャネル（7.3）の対を備えた装置を示している。各対は出口（7.6）に備えている。出口は、シェーバー液体または気体と共に使用されるるフローレイ部である。気圧式フローレイでもエレクトロドロイ部でも、オフチップ試料分析または試験用に適用できることもある。シェーバーモードにおける試料のエレクトロドロイ部は、高電圧電源（7.8）が試料供給器（7.4）とシェーバー装置（7.5）の両電極（7.9）の間に接続される。この仕様により、貯蔵器（7.4）または（7.5）の電極と、出口（7.6）に隣接する電極との間に、電圧を印加することができる。第1の配列では、出口（7.6）におけるエレクトロドロイ部電極は、は、合計印加電圧と同チャネル（7.2）および（7.3）の抵抗値の順度である。第2の配列では、出口（7.8）におけるエレクトロドロイ電極は、試料供給器に印加された電圧に直接比例する。出口はまた、それらの電極を能動的に削除するための装置を含んでよい。

シェーバー液体、試料チャネルの流れに対する前述したと同様の方法によつて、制御される。シェーバー液体の成分は、希望する選別に依存する。シェーバー液体は、弱いエレクトロドロイ溶液のPHを制御するよう、水／酸性液（または、弱いエレクトロドロイ溶液のPH）を供給する。シェーバー液体はまた、マトリクスマトリクス又は、機械的構造部1の有効距離を含むことができる。シェーバー液体は、電界誘導装置（TOF）型質量分析器での分析のために、海綿状マトリクス（網）を用いる。マトリクスは、ジヒドロペニシロブタ酸、ジナビニシロブタ酸の構成を含むことがある。エレクトロドロイおよび気圧送受式フレイの双方が、

この場合には使用できる。レーザおよび／またはマトリクス支援レーザ距離センサは、別途センサの外部支持体上の微小デバイスから活用される。

チャネル（82）を構えた実験例を示している。図5には、その他の2つの配列が示されている。各チャネル（82）には、オフチップ分析を改善するために、例えは校正用の標準液、波及シャッタ、または化学試薬を含む異なる複数の流体が共封される。各チャネル内の流れは、圧力制御される。あるいは調整された電気的分配記憶（88）が、チャネル内の電気が動くおよび電気浸透の精密制御のために使用される。

かかるためのエレクトロフレーズ（E.S./M.S.）として使用されるを得る。図 6 a を参照すると、質量分析器での検出用試料注入部を増設してある。そのためには、図 1 a の微小チップ（1.0）が3次元ステージ（2.1）上に搭載されており、このステージは、図 6 b に示すように、質量分析器（2.3）の試料孔（2.2）に対するチャネル出口（1.6）の密接な位置決めを可能とする。チャネル（1.2）は、図 1.1.2）に示された1つのウェル（1.4）に、電気泳動用の透析槽壁膜などとして使用されている。他の1つのウェル（1.3）は、試料注入用に使用される。第3回の利用可能なウェル（1.5）は、記述され、この実験では使用されない。試料注入用チャネルの内径は、約 100 μm である。この実験では、例えばラスマスク製のストリッパーによって、試料注入用チャネルを乾燥するチャネル出口に向けて移動するようである。試料注入用チャネルの内径は、約 100 μm である。

低電圧、高電圧の電源（2.4）は、対応するチャネル内の試料をエレクトロスプレイメトロ送るため、搬送管装置ウェル（1.4）に導入された電極（2.5）を介して各チャネル（1.2）へ測定に供する。高電圧電源（2.4）は、各チャネル（1.2）へ電位を印加する。また質量分析器の第2のグランド（2.7）が、接地される。前記電圧の大部は、エレクトロスプレイトリップ（1.6）と質量分析器の試料孔（2.2）との間に印加される。もくして、試料のエレクトロスプレーメトロ送る。搬送管装置の9個のチャネルからの液体試料のエレクトロスプレ

異なる機能のチャネルから同じ試料を注入する異なる複数のチャネルの能力を調査するために、図1aに示したこの発明が示すデバイスの実施例を用いて、 $0\text{--}0.1\text{ mg}/\text{mL}$ のミオクロクレオ蛋白質が担持面を有する2つの選択されたチャネルから注入された。図7aおよび7bは系状のように、記録されたエレクトロスプレイの電荷スペクトルの強度は、この2つのチャネルに従って近似している。このことは、この選択的導入システムの実験に使用された微細加工技術が、別途製造可能なチャネルを生成していることを意味している。実験によって決定されたミオクロビンの分子量は16,933であった。これは、実験の分子量16,950.0±0.05が標準偏差に $0\text{--}0.2\%$ であることを意味する。

この発明の微小チップが、シーケンシャルな分析用の質点分析器に対するレポートにアレイ・インターフェースとして使用できることを検証するために、異なる複数のチャネルから異なる複数の試料を注入する実験を行った。

4つ以上の異なる試料がシーケンシャルに処理された。各試料（ $7.5 / 2.5 / 0.1$  のメタノール／水／酢酸中の）は、図 1 a に示した最小デバイス上の異なるチャネルからフローキされた。4つの分析された実験例に対応するスペクトルが、図 8 a - 8 d に呈示されている。各試料により測定された分子量（MW<sub>exp</sub>）、実際の分子量（MW<sub>act</sub>）および精度限界は次の通りである。

図 8 a : 0.1 mg/m<sup>1</sup> のミオグロビン、MW<sub>exp</sub> = 1.6, 9.5 g, MW<sub>act</sub> = 1.6, 9.5 g, 精度限界 = 0, 0.2 %

図 8 b : 0.1 mg/m<sup>1</sup> のエンドルフィン、MW<sub>exp</sub> = 3.4 g, 3, MW<sub>act</sub> = 3.4 g, 3.8, 精度限界 = 0, 0.1 %

図 8 c : 0.1 mg/m<sup>1</sup> のヒト成長ホルモン、MW<sub>exp</sub> = 2.2, 1.2 g, MW<sub>act</sub> = 2.2, 1.2 g, 精度限界 = 0, 0.2 %

図 8 d : 0.1 mg/m<sup>1</sup> のビクイシン、MW<sub>exp</sub> = 8.5 g, 6.5, MW<sub>act</sub> = 8.5 g, 7, 精度限界 = 0, 0.9 %

各分析は、システムがシーケンシャル分析モードで動作しているときに、数分以内で完了する。生化学試料の分析に対して非常に高いスクープットである。この操作手順は、2つのチャネルが試料の分派に使用されている期間に、試料導管が他のチャネルで導入されることがあります。このモードでは、質量分析器の利用効率は、従来に比べて高いものとなり得る。図 1 a に示されたものと同様のデータソーンで、この実験の最小デバイスは、質量分析器の分析スルーパートを増加するためには、2.0 チャネルによく組み立てることができます。更に、図 1 d に示したような、3 次元配列のチャネルを有する最小デバイスは、より高いスクープットの可能性を生じさせれる。

### 実験例 11

#### 検出限界の研究

図 9 は、メタノール／水／酢酸（ $7.5 / 2.5 / 0.1$  中の 0, 0.01 mg

$0 : 1$  よりも良好であり、検出限界が  $10^{-8}$  Mよりも良好であることを示している。エレクトロスプレイ电压は 4, 4 kV であった。

#### 実験例 11

##### 試料結合物のエレクトロスプレー

図 10 は、0, 0.05 mg/m<sup>1</sup> のヒト成長ホルモンと 0, 0.5 mg/m<sup>1</sup> のユビキチンの、メタノール／水／酢酸（ $7.5 / 2.5 / 0.1$  中の混合物を、幅 6.0 nm および深さ 2.5 nm に微小加工されたチップのチャネルから 0.001 / m<sup>1</sup> の流速でエレクトロスプレーした場合の質量スペクトルを示している。エレクトロスプレー电压（4, 3 kV）は、チップの注入側から印加された。個々の試料成分に対する多種に発現されたノイズの分離したエンベロープが、スペクトル中に観察される。各試料成分の確実な分子量信号は、これらのデータから可能であり、そして実験的に決定された MW<sub>act</sub> は、各試料が分離したチャネルから分析された時と実験例 11 の場合と同じであった。この実験は、複雑な混合物が極小デバイス内で部分的にまたは試料成分にさえ分離することなしに、分析を得ることを示している。質量分析器は、分離器具として機能する。分離された実験では、M/S / M<sub>1</sub> 指標は、個々のイオンの強度を推論するために使用できる。

図 11 a は、シリジン内部のメタノール／水／酢酸（ $7.5 / 2.5 / 0.1$ ）に圧力を加えて、0, 0.5 mg/m<sup>1</sup> のヒト成長ホルモンの水溶液を注入した場合の、エレクトロスプレー質量スペクトルを示している。図 11 b は、メタノール／水／酢酸（ $7.5 / 2.5 / 0.1$ ）の溶媒から直接受け、0.5 mg/m<sup>1</sup> のヒト成長ホルモン溶液を注入した場合のエレクトロスプレー質量スペクトルを示している。この実験例は、いかなる有機溶媒も飲食的に添加することなしに、水性飲料を直接オフチップ（微小デバイスの外殻）エレクトロスプレーすることが、メタノールを供給された試料から導かれるスペクトル（図 11 b）に比べて、高品質のスペクトル（図 11 a）を提供できること、および試料が完全に水性であっても、あるいはメタノールを供給された場合には、実験的に決定された同じ分

子量の値2.2, 1.20が得られることを示している。標的物エレクトロスプレーインターフェースを使用したこの実験では、試料は一般的には有機系試料と共に供給される。しかしながら、有機系試料に耐性のない生化学的試料に対しては、水溶液の直接スプレイが、分析を実行する上で最もアプローチとなる。

#### 実験例1

ペプチドおよびタンパク質のオランチップ温度

図12aを参照すると、pH 8, 2のトリス緩衝液2.0 mM中に、メリチン/メチシジン比=3.00/1 (w/w) でメリチンのオランチップ温度が導入されている。メリチンの濃度は4.0 μMであった。エレクトロスプレイ質量スペクトル (1) は10分間の温度によるものであり、またスペクトル (1-i) は1時間の温度によるものである。2つの温度時間の後に、同じ新規試片が検出されたが、異なるレベルであった。例えば、1つの生成イオンの温度を表すピーク番号5は長い温度期間後に減少した。

図12 bは、2.0 Mのカゼインのオランチップ温度とオランチップ温度との比較を示している。反応条件は、カゼイン/トリプシン=6.0であることを除いて、図12 aの実験と使用されたものと同様である。2つのスペクトルは事実的に同一のパターンを示している。これらの結果は、この発明の微小量処理システムが、ペプチドとタンパク質の温度運動に他用できることを検証し、またオランチップおよびオランチップ温度が全く同様の挙動を生成することを示している。

オランチップ温度の成功はまだ、エレクトロスプレイ試料分析用の試料をチップ上に予備的に準備することが実現可能であることを示し、また試料処理工程を簡略化し、分析スループットを増加させることになる。

#### 実験例V

モデルDNA此科の分析

この発明の潜在能力を種々の実験の分析に利用するために、短いDNA断片 (2.0 mM) が、いかにも前處理したこと無しに、エレクトロスプレイ質量スペクトル分析器で分析された。結果として得られたスペクトルが図13に示さ

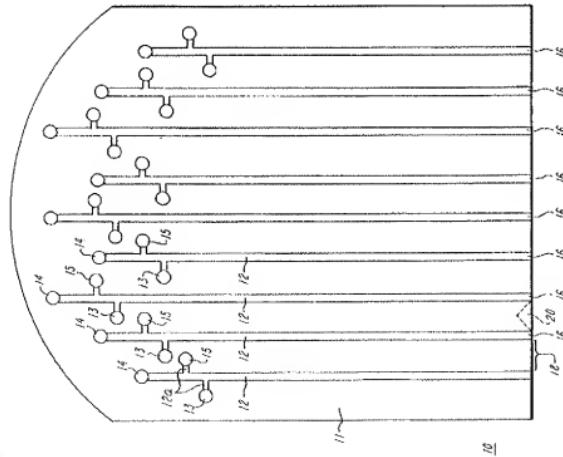


FIG. IA

FIG. 1B

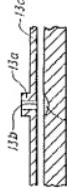


FIG. IC

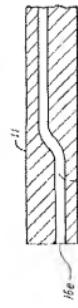
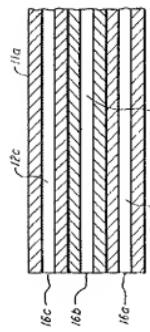
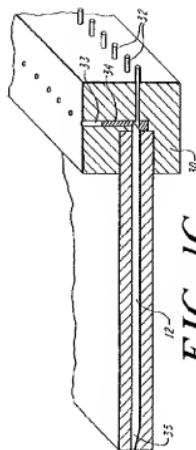


FIG. 1E

(27)

特許2,0,0,2-5,1,5,8,10

125

特許2,0,0,2-5,1,5,8,10

[42]

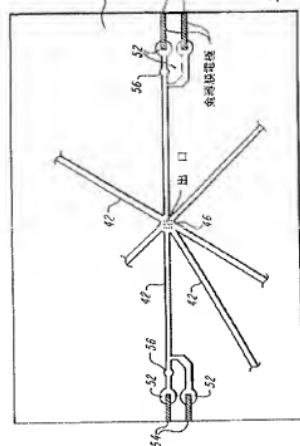


FIG. 2A



FIG. 2C

FIG. 2B

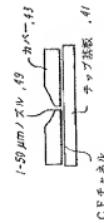


FIG. 2D

[43]

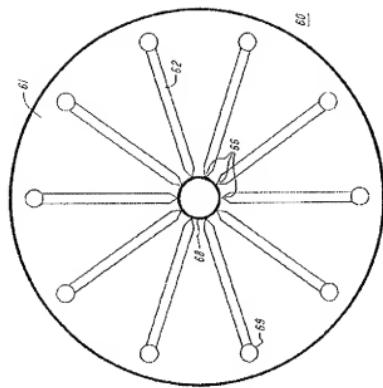


FIG. 3

四百二十

10

三

卷之三

14

26

FIG. 4

四

FIG. 5

FIG. 6A

170

(3)

PdR 2.0 0.2 - 3 1 5 8 2 0

Hg 2.0 0.2 - 3 1 5 8 2 0

[x 7]

FIG. 7A

異なるチオカルボン酸の混合  
ニオビリウムの吸収スペクトル

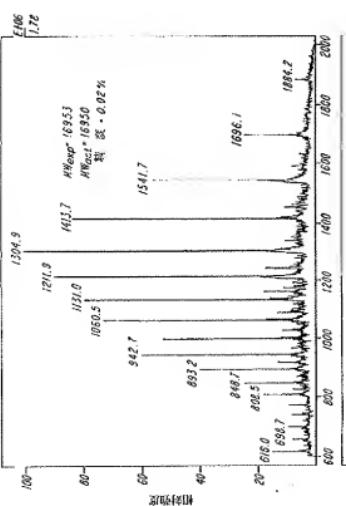
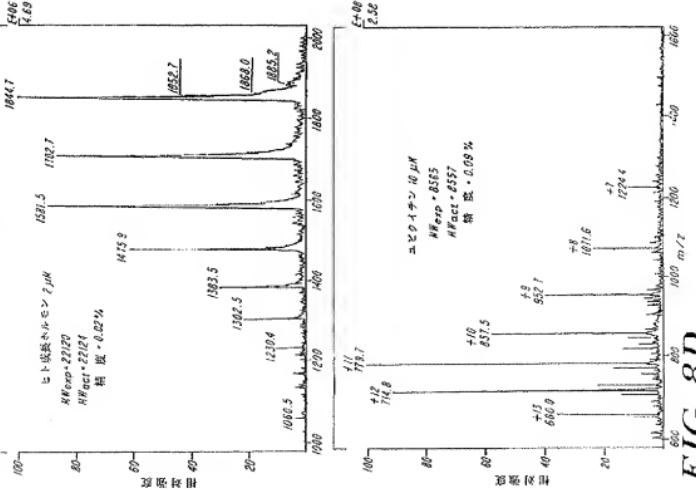


FIG. 8C 各チネルから異なる試料



11

卷之三

卷之三

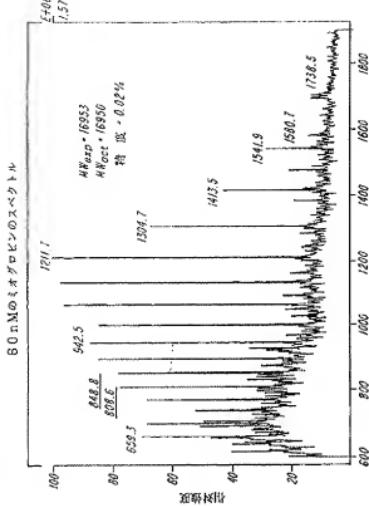


FIG. 9

FIG. 10

2 μMのヒト成長ホルモンと6 μMの

ヒビタチンの混合物

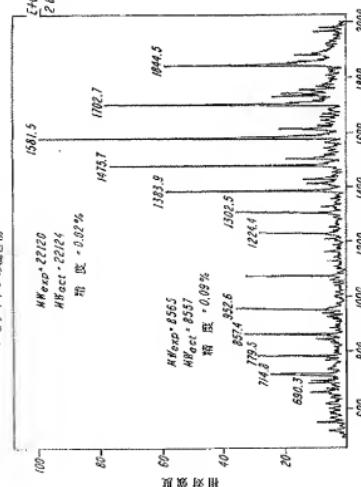


FIG. 10

图 11

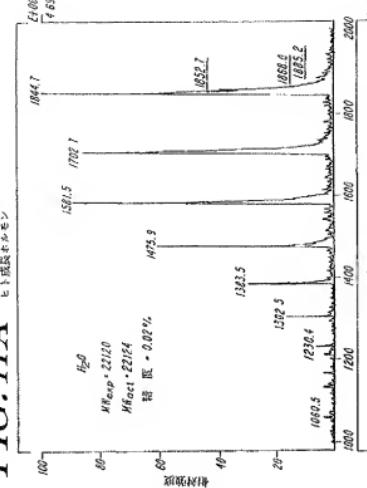
2 μMのヒト成長ホルモンと6 μMの  
ヒビタチンの混合物

FIG. 10

(3)

FIG. II B

3542002-513816

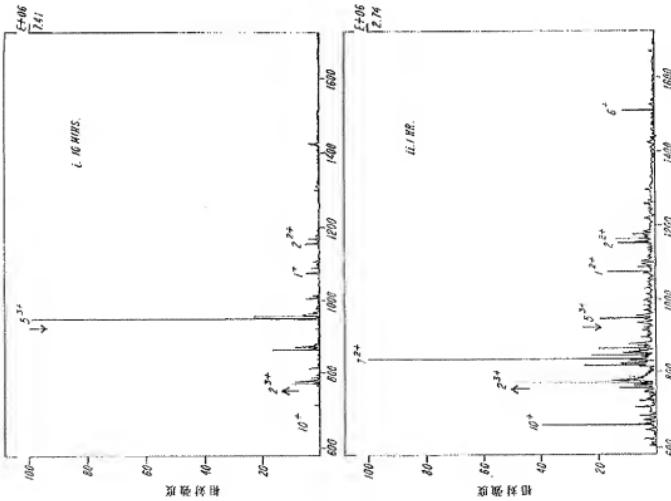
10

四三二一五八二〇

10



10分対1時間  
メリインのオンチップ燃費



四  
卷之二

カゼイシ鑑漫

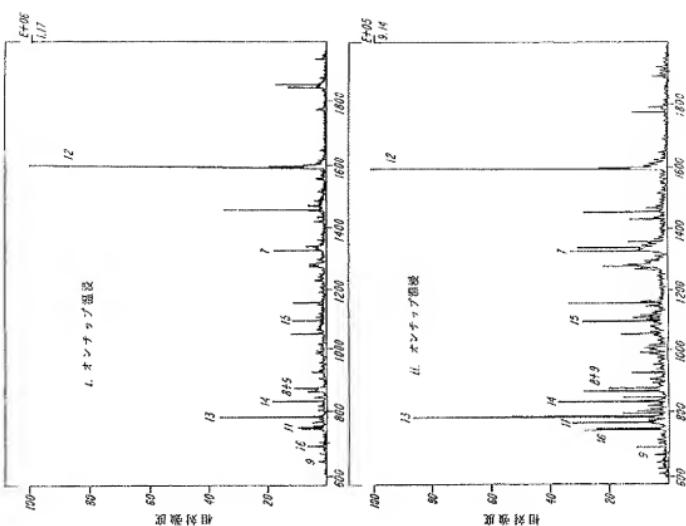


FIG. 12A

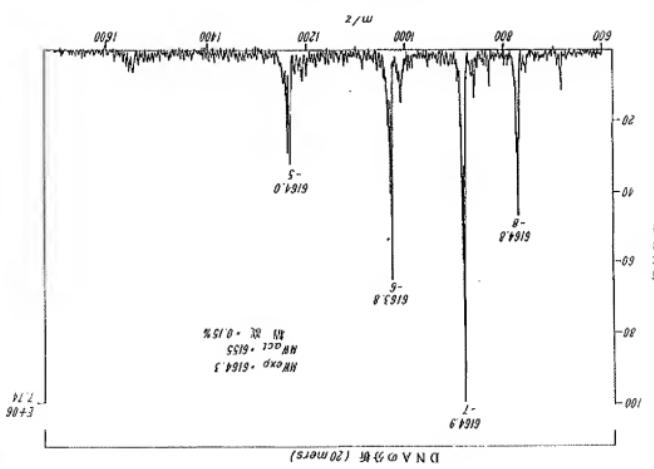
FIG. 12B

卷之三

卷之三

104

100



### ON A 20 MERS

開統の水の統開

1. 1以上のチャネルが内部に複数個存在するため、各チャネルを別々に操作する複数の基板を備え、小窓、スプレインなどはない。よって前記1以上上のチャネルや前記基板から外部の分析用および／または収集システムにかけて通過する微少量の液体試料を移避するために、前記1以上上のチャネルは、前記基板の外表面から突出または回らねばならない。
2. 前記1以上のチャネルは、前記基板の主平面内に含まれた複数のチャネルを備えることを特徴とする微流体処理システム。
3. 前記基板は、前記基板の主平面内に含まれた複数のチャネルを備えることを特徴とする前記項1の微流体処理システム。
4. 前記基板は、複数の平行な前記主平面を備え、それぞれが複数の前記チャネルを含んでいることを特徴とする前記項2の微流体処理システム。
5. 前記1以上の出口の少なくとも1つは、前記1以上のチャネルが通過する第2の平行な主平面とは異なる記述基板の第1の主平面に配置されていることを特徴とする前記項1の微流体処理システム。
6. 前記基板は、光学的測定材料であることを特徴とする前記項1の微流体処理システム。
7. 前記基板は、非導電性材料であることを特徴とする前記項1の微流体処理システム。
8. 前記基板は、導電性材料であることを特徴とする前記項1の微流体処理システム。

27

9. 2つの前記出口の端の鉛記基板の表面部分は、凹んでいることを特徴とする該基頂1の微量液体処理システム。

10. 前記チャネルの2以上は、前記1以上の出口の1つに終結していること



に備えることを特徴とする請求項2.6の方法。

2.9. 前記試料を前記試料の成分に分離するためのデバイスは、前記基板内に集積化されていることを特徴とする請求項3.6の方法。

3.0. 前記液体が前記試料の成分に分離するためのデバイスは、前記基板に取り外し可能に構成されていることを特徴とする請求項3.6の方法。

3.1. 前記1以上のチャネルの前記1つは、液体試料を前記試料の成分に分離するための前記デバイスを備えることを特徴とする請求項3.6の方法。

3.2. 前記基板が、熱炉の温度を起させるためのデバイスを更に備え、前記方法は、前記試料を蒸散するステップを更に備えることを特徴とする請求項2.6の方法。

3.3. 前記基板が、試料を脱脂するためのデバイスを更に備え、前記方法は、前記試料を脱脂するためのデバイスを更に備えることを特徴とする請求項2.6の方法。

3.4. 前記試料を干渉検出するステップを更に備えることを特徴とする請求項2.6の方法。

3.5. 前記基板が、試料に親和結合するためのデバイスを更に備え、前記方法は、前記試料を複数力結合するステップを更に備えることを特徴とする請求項2.6の方法。

3.6. 前記基板は、試料をサイズ排除クロマトグラフィするためのデバイスを更に備えることを特徴とする請求項2.6の方法。

3.7. 9. 液体試料を導入する手段と、前記1以上のチャネルが内部に直接的に形成された前記基板を備え、前記1以上のチャネルは、小管、スライドまたは洗浄液によって数少の液体試料を外部に移送するため、1以上の出口に終端している吸着液体処理基板と、

か、前記1以上のチャネル内に洗浄液を導入する手段と、  
c. 小管、スライドまたは洗浄液によって数少の液体試料を受けるために、前記液体処理基板の前記出口に刻印された溝で漏れ目を通じている外部の分析によ

び

2.9. 前記液体試料を前記試料の成分に分離するためのデバイスは、前記基板内に集積化されていることを特徴とする請求項3.6の方法。

3.0. 前記液体が前記試料の成分に分離するためのデバイスは、前記基板に取り外し可能に構成されていることを特徴とする請求項3.6の方法。

3.1. 前記1以上のチャネルの前記1つは、液体試料を前記試料の成分に分離するための前記デバイスを備えることを特徴とする請求項3.6の方法。

3.2. 前記基板が、熱炉の温度を起させるためのデバイスを更に備え、前記方法は、前記試料を蒸散するステップを更に備えることを特徴とする請求項2.6の方法。

3.3. 前記基板が、試料を脱脂するためのデバイスを更に備え、前記方法は、前記試料を脱脂するためのデバイスを更に備えることを特徴とする請求項2.6の方法。

3.4. 前記試料を干渉検出するステップを更に備えることを特徴とする請求項2.6の方法。

3.5. 前記基板が、試料に親和結合するためのデバイスを更に備え、前記方法は、前記試料を複数力結合するステップを更に備えることを特徴とする請求項2.6の方法。

3.6. 前記基板は、試料をサイズ排除クロマトグラフィするステップを更に備えることを特徴とする請求項2.6の方法。

3.7. 9. 液体試料を導入する手段と、前記1以上のチャネルが内部に直接的に形成された前記基板を備え、前記1以上のチャネルは、小管、スライドまたは洗浄液によって数少の液体試料を外部に移送するため、1以上の出口に終端している吸着液体処理基板と、

か、前記1以上のチャネル内に洗浄液を導入する手段と、  
c. 小管、スライドまたは洗浄液によって数少の液体試料を受けるために、前記液体処理基板の前記出口に刻印された溝で漏れ目を通じている外部の分析によ

／また、基板ごとに前記基板の内部に形成された1以上の第1チャネルを備えることを特徴とする液体分析システム。

3.8. 基板ごとに前記基板の内部に形成された1以上の第1チャネルを備えることを特徴とする液体分析システム。

液体が試料を導入するためのものであって、前記第1チャネルの1以上に集め、1以上の共同チャネルを形成する1以上の第2チャネルとを備え、

まつて1以上の共同チャネルは、前記1以上の第1チャネル内を通過した微少量の液体試料を、小管、スライドまたは洗浄液によって、前記基板から外部の分析装置へ供給する方法。

3.9. 前記1以上の第2チャネルは、前記細小の液体試料に添加される追加の液体を導入するため、前記1以上の出口における前記

基板の外部面に接続していることを特徴とする液体分析装置システム。

3.10. 前記1以上の第2チャネルは、前記細小の液体試料が液体シースとして機能できるようにするものであることを特徴とする液体分析装置システム。

4.0. チャネルが垂直に構成された基板に、前記1以上のチャネルの外表面から奥に出した切頭円

外部の分析装置により、前記1以上のチャネルは、前記基板の外表面から奥に出した切頭円

縫形の輪郭を有する1以上の出口に接続する二を特徴とする液体分析装置システム。

4.1. 前記出口は、前記基板に導線されて組み立てられていることを特徴とする請求項4.8の液体分析装置システム。

4.2. 前記出ロは、前記基板から分離されて組み立てられ、且つ前記チャネル

の外端に開口されることを特徴とする請求項4.8の液体分析装置システム。  
c. 小管、スライドまたは洗浄液によって数少の液体試料を受けるために、前記液体処理基板の前記出口に刻印された溝で漏れ目を通じている外部の分析によ

4.3. 前記出ロは、溝らかな横槽で溝立られて、または幅らな横槽で被覆

されていることを特徴とする請求項 4 の液流液体処理システム。

4.4. 前記基板は、漏れない材料で組み立てられ、または混らない材料で被覆され、いることを特徴とする請求項 4 の液流液体処理システム。

4.5. 1 以上のチャネルが内部に集積的に形成された基板を備えた液流液体処理システムであつて、

小滴、スプレーまたは流れによつて前記 1 以上のチャネル内を前記基板から外端の分析部およびまたは貯蔵システムに向けて通過する微少量の液体試料を移

送るために、前記 1 以上のチャネルは、前記基板の平坦または彎曲した表面内

の 1 以上の出口に接続し、

前記 1 以上の出ロには、前記基板の平坦または彎曲の表面内の個々の凹部に位置してい

ることを特徴とする液流液体処理システム。

4.6. 前記基板の凸部は、断面が円錐形状または扇形状であり、また前記出口は、前記基板の底面またはその近傍に位置していることを特徴とする請求項 5

3 の液流液体処理システム。

4.7. 前記基板の底面は、漏れない材料で形成されていることを特徴とする請求項 5 の液流液体処理システム。

4.8. 前記基板は、漏れない材料で形成されていることを特徴とする請求項 5

3 の液流液体処理システム。

4.9. 液体試料を基板内に導入するため 1 以上のチャネルが内部に直線的に形成された前記基板を備え、

小滴、スプレーまたは流れによつて前記 1 以上のチャネル内を前記基板から外端の分析部およびまたは貯蔵システムに向けて通過する微少量の液体試料を移送するために、前記 1 以上のチャネルは、前記 1 以上のチャネルの先細部によつて形成された 1 以上的出口に接続する

ことを特徴とする液流液体処理システム。

5.0. 通過の液体を導入するための第 2 チャネルを更に備え、前記 1

つていることを特徴とする請求項 5 の液流液体処理システム。

5.1. 液体試料を導入するための前記チャネルの 1 以上と前記第 2 チャネルの

1 以上は集成つて、出口の 1 つに終結する 1 以上の共通チャネルを形成すること

を特徴とする液流液体処理システム。

5.2. 前記 1 以上の第 2 チャネルは、前記微小泵の液体が液体シールとして機能できるようにする装置を備える。

5.3. 小滴、スプレーまたは流れによつて前記 1 以上のチャネル内を前記基板から外端の分析部およびまたは貯蔵システムに向けて通過する微少量の液体試料を移

送するために、前記 1 以上のチャネルは、前記基板の平坦または彎曲した屈らん

い表面内の 1 以上の出口に接続する。

ことを特徴とする液流液体処理システム。

5.4. 基板を備え、前記基板には 1 以上のチャネルが複数化され、前記 1 以上

のチャネルは前記基板の外表面から突出して前記 1 以上の出口に接続して外部の分析部およびまたは貯蔵システムに向けて前記基板から前記液体試料を移

送するため、前記 1 以上のチャネルは、前記基板の平坦または彎曲した屈らん

い表面内の 1 以上の出口に接続する。

ことを特徴とする液流液体処理システム。

5.5. 基板を備え、前記基板には 1 以上のチャネルが複数化され、前記 1 以上

のチャネルは前記基板の外表面から突出して前記 1 以上の出口に接続して外部の分析部およびまたは貯蔵システムに向けて前記基板から前記液体試料を移

送するため、前記 1 以上のチャネルは、前記基板の平坦または彎曲した屈らん

い表面内の 1 以上の出口に接続する。

ことを特徴とする液流液体処理システム。

5.6. 基板を備え、前記基板には 1 以上のチャネルが複数化され、前記 1 以上

のチャネルは前記基板の外表面から突出して前記 1 以上の出口に接続して、

外部の分析部およびまたは貯蔵システムに向けて前記基板から前記液体試料を移

送するため、前記 1 以上のチャネルは、前記基板の平坦または彎曲した屈らん

い表面内の 1 以上の出口に接続する。

ことを特徴とする液流液体処理システム。

5.7. 前記チャネル内での前記液体試料を前記出口の方向に通過させるステップと、

前記チャネル内での前記液体試料を前記出口の方向に通過させるステップと、

前記チャネル内での前記液体試料を前記出口の方向に通過させるステップと、

前記チャネル内での前記液体試料を前記出口の方向に通過させるステップと、

前記チャネル内での前記液体試料を前記出口の方向に通過させるステップと、

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

するシステムと

を備えることを特徴とする液体処理方法。

5.6. a. 液体試料を基板内に導入するためのチャネルが内部に集成  
的に形成された前記基板を備え、前記1以上のチャネルは、微少量の液体試料を  
外部に移送するために、1以上の出口に接続している微弱液体処理基板と、  
b. 前記1以上のチャネル内に糸網を導入する手段と、  
c. エレクトロプレイ・イオン化による前記微小量の液体試料を受けるため  
に、前記微弱液体処理基板の前記出口に対し離れ且つ近接している外部の質検分  
析システムと

を備えることを特徴とする液体分析システム。

5.7. a. 液体試料を基板内に導入するためのチャネルが内部に集成  
的に形成された前記基板を備え、前記1以上のチャネルは、微少量の液体試料を  
外部に移送するために、1以上の出口に接続している微弱液体処理基板と、

b. 前記1以上のチャネル内に試料を導入する手段と、  
c. 小瓶、スライドまたは流れによる前記貯小量の液体試料を受けるためには、  
、前記液体処理基板の前記出口に対し離れ且つ近接してある外部の収集システムと

INTRODUCTION 1

卷之二〇〇二

384 K. B. O. S. S. A. S. M. S. C.

三

卷之三

INTERNATIONAL SEARCH REPORT			
C. (Continued), DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category <sup>a</sup>	Character <sup>b</sup>	Claim(s) of document, with indication, where appropriate, of the relevant passage	Reference to claim No.
A	TIS. A. 5.346.186 (KONDOUKOU ET AL.) 20 September 1994, whole document.	1-44	
A	TIS. A. 5.415.841 (DOVICHII ET AL.) 16 May 1995, whole document.	1-44	